

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

0 384 370
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21)

Anmeldenummer: 90103186.4

(51)

Int. Cl.⁵: C07D 239/42, A61K 49/00

(22)

Anmeldetag: 20.02.90

(30)

Priorität: 22.02.89 DE 3905364

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.08.90 Patentblatt 90/35

(84)

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71)

Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

(72)

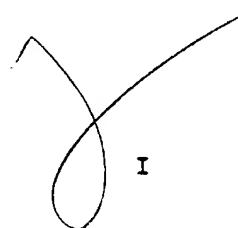
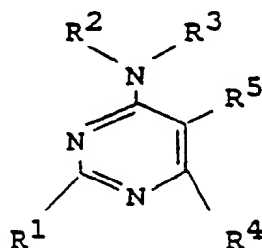
Erfinder: Geisen, Karl, Dr.
Jahnstrasse 43
D-6000 Frankfurt am Main(DE)
Erfinder: Lang, Hans-Jochen, Dr.
Rüdesheimer Strasse 7
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)
Erfinder: Nimmesgern, Hildegard, Dr.
Rauenthaler Weg 32
D-6000 Frankfurt am Main 71(DE)
Erfinder: Weidmann, Klaus, Dr.
Talweg 11
D-6242 Kronberg/Taunus(DE)

(54)

Substituierte Pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Tool.

(57)

Es werden Pyrimidin-Derivate der Formel I



EP 0 384 370 A1

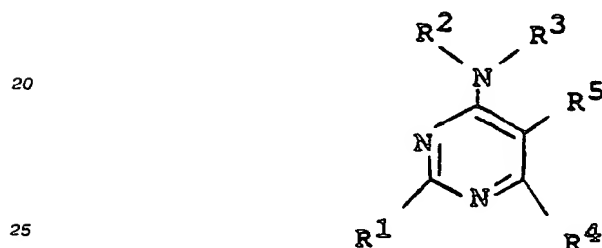
worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die angegebenen Bedeutungen haben deren Salze sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Aufgrund ihres Sorbitol-akkumulierenden Aktivität eignen sie sich als Tool im pharmakologischen Screening-Modell für Aldose-Reductase-Inhibitoren.

Substituierte Pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Tool

Erhöhte intracelluläre Sorbit-Konzentrationen werden als Ursache diabetischer Spätschäden wie z.B. der Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie angesehen. Sorbit wird durch das Enzym-Aldose-Reduktase bei erhöhter Blutglucose vermehrt gebildet. Die Sorbit-Akkumulation kann durch Aldose-Reduktase-Hemmer verhindert werden.

- 5 Das Screening nach Aldose-Reductase Inhibitoren (ARI) erfolgt an Streptozotocin-diabetischen Ratten 1 bis 2 Wochen nach Diabetesinduktion mit 60 mg Streptozotocin-Sulfat pro kg/Ratte werden die Tiere im ARI-Screening eingesetzt. Als Maß der Wirksamkeit von Aldose-Reductase-Inhibitoren dient die Absenkung des erhöhten Sorbitolgehalts in Erythrozyten, in Nerven und der Linse 5 - 6 h nach Behandlung mit den zu untersuchenden ARIs.
- 10 Streptozotocin ist ein Cancerogen. Applikation von Streptozotocin und Haltung der Tiere nach Applikation (2-3 Tage) müssen daher unter Biohazard-Bedingungen erfolgen. Der während der ersten 2 Tage nach Streptozotocin-Applikation ausgeschiedene Urin muß besonders entsorgt werden, die kontaminierten Boxen speziell gereinigt werden. Streptozotocin wirkt aber nicht nur cancerogen und Betazell-toxisch, es verursacht auch Leber- und Nierenschäden. Deshalb werden die Tiere erst 10 - 14 Tage nach Applikation im
- 15 ARI-Screening eingesetzt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Pyrimidin-Derivate der Formel I

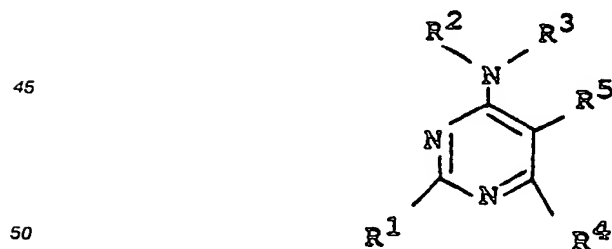


- und deren pharmakologisch verträgliche Salze ohne Einfluß auf die Blutglukose akut und chronisch, oral oder parenteral verabreicht einen intracellulären Sorbitanstieg verursachen. Der durch die Pyrimidin-Derivate der Formel I induzierte Sorbitanstieg wird durch simultane Behandlung mit Aldose-Reductase-Inhibitoren verhindert. Die Sorbit-akkumulierenden Pyrimidin-Derivate eignen sich daher für ein neues, vereinfachtes, weniger kosten- und zeitaufwendiges Akut-Screening nach Aldose-Reductase-Inhibitoren an normalen, nicht diabetischen Ratten.
- 30

- Durch Induktion von funktionellen und morphologischen Veränderungen im Sinne diabetischer Spätschäden bei chronisch mit Pyrimidin-Derivaten der Formel I behandelten Tieren, z. B. durch Verabreichung im Trinkwasser, kann auch gezeigt werden, daß die intracelluläre Sorbit-Akkumulation tatsächlich die direkte Ursache der diabetischen Spätschäden ist.
- 35

Parameter für diabetische Spätschäden sind: Nervenleitgeschwindigkeit, Pupillendilatation, Retina-Capillar-Aneurysmen, Dicke der Basalmembran der Capillaren.

- 40 Die vorliegende Erfindung betrifft daher Pyrimidin-Derivate der Formel I



in welcher

R¹, R⁴ und R⁵ gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Hydroxylalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₂)-Aryl oder Amino bedeuten,

R², R³ gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl oder (C₆-C₁₂) Aralkyl mit 1-4 Alkylkohlenstoffatomen sind, oder R² und R³ bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, die Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, oder eine mit gleichen oder verschiedenen Gruppen R⁵ und R⁷ substituierte Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, wobei R⁵, R⁷ (C₁-C₆)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylsulfamoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylcarbamo-
 5 N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamo-
 N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamo-
 im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylcarbamo-
 Carbamo-
 (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl,
 10 (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R⁵, R⁷ Wasserstoff ist, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In den vorstehenden und folgenden Definitionen stehen Alkyl und Alkoxy (auch in abgeleiteten Resten) für geradkettige oder verzweigte Reste, Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere für Chlor.

Unter Heteroaryl wird ein unsubstituierter Heteroarylrest verstanden, der als Heteroatom(e) ein Sauerstoffatom oder 1 bis 3 Stickstoffatome aufweist. (C₆-C₁₂)-Aryl ist beispielsweise Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Bevorzugt sind Pyrimidin-Derivate der Formel I, worin
 R¹, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, und
 R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der
 gegebenenfalls durch gleiche oder verschiedene Gruppen R₆ und R⁷ substituiert ist, wobei
 R⁵, R⁷ (C₁-C₆)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylsulfamoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylcarbamo-
 25 N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamo-
 Carbamo-
 (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituier-
 tes (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl,
 Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R⁵, R⁷ Wasserstoff ist,
 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Pyrimidin-Derivate der Formel I, worin
 R¹, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, und
 R², R³ zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind einen Piperazin-Ring bilden, der
 gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R⁶ trägt, wobei
 35 R⁵ Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylsulfamoyl, Carbamo-
 N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamo-
 N,N-(C₁-C₄)-Dialkylcarbamo-
 (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl oder Pyridin-
 carbonyl bedeutet, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

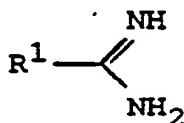
Ganz besonders bevorzugt sind Pyrimidin-Derivate der Formel I, worin

40 R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₂)-Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet,
 R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, bedeutet
 R⁵ Wasserstoff ist

R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der
 gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R⁶ trägt, wobei R⁶ N-(C₁-C₃)-Alkylsulfamoyl, N,N-
 45 (C₁-C₂)-Dialkylsulfamoyl, N-(C₁-C₂)-Alkylcarbamo-
 N,N-(C₁-C₂)-Dialkylcarbamo-
 (C₁-C₂)-Alkylcarbonyl,
 Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls im Phenylrest substituiert ist mit (C₁-C₂)-Alkyl, Chlor oder NO₂, oder
 Pyridincarbonyl ist, insbesondere N,N-Dimethylsulfamoyl, Phenylcarbonyl oder Pyridincarbonyl darstellt,
 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

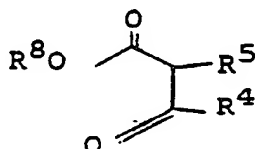
Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das
 50 dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der Formel II



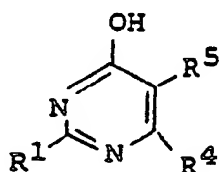
II

worin R¹ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat oder deren Säureadditionssalz, mit einer Verbindung der Formel III



III

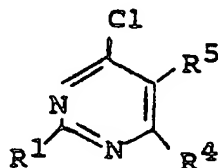
worin R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R⁸ Methyl oder Ethyl bedeutet, oder mit deren Basensalz zu einer Verbindung der Formel IV



IV

worin R¹, R⁴ und R⁵ die zur Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt

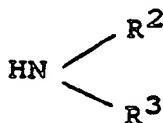
b) eine erhaltene Verbindung IV mit einem anorganischen Säurechlorid, wie z. B. mit Phosphoroxchlorid, zu einem Pyrimidin-Derivat der Formel V



V

in welcher die Reste R¹, R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

c) eine erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Amin der Formel VI



VI

in der R² und R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, und

d) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin einer oder beide der Substituenten R²/R³ Wasserstoff bedeutet, in eine Verbindung worin R²/R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat, überführt,

e) gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R² und R³ gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom den Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinorest bilden, den oder die Reste R⁶/R⁷ einführt, und

f) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird analog den in der Literatur beschriebenen Verfahren durchgeführt (vergl. z.B. D.J. Brown, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines Suppl. I (1970), Suppl. II (1985), Wiley-Interscience, N.Y. und darin zitierte Literatur).

Setzt man Verbindungen der Formel V mit Ammoniak (Formel VI, R² = R³ = H) oder prim. Aminen (Formel VI, R² = H, R³ ≠ H) um, so gelangt man zu Verbindungen der Formel I mit R² = R³ = H bzw. R² = H, R³ ≠ H, deren (verbleibende) Wasserstoffatome gegebenenfalls durch Umsetzung mit Verbindungen Z-R²/Z-

R³ worin Z Chlor, Brom oder Jod bedeutet und R², R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff haben, ersetzt werden können.

Durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V mit Aminen der Formel VI, in denen R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, ein Ringsystem bilden, kommt man zu Verbindungen der Formel I, in denen entweder das Ringsystem schon die Substituenten R⁶, R⁷ wie oben definiert wurde, trägt oder unsubstituiert ist. Trägt dieses Ringsystem z.B. wie im Piperazin noch acide Wasserstoffatome, so können diese gegebenenfalls durch Umsetzung mit Verbindungen Z-R⁶/Z-R⁷, worin Z Chlor, Brom oder Jod bedeutet und R⁶/R⁷ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat, substituiert werden.

Verbindungen der Formel I können durch Umsetzung mit Säuren in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen provozieren durch eine intrazelluläre Polyol-Akkumulation ohne diabetische Stoffwechsellaage funktionelle Symptome im Sinne einer diabetischen Neuropathie.

15

Pharmakologische Untersuchung

In Dosen von 5 - 50 mg/kg Ratte oral verabreicht, verursachten die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung einen von der Dosis abhängigen Anstieg der Sorbitolkonzentration im Ichthidius-Nerv und in den Erythrocyten normaler und Streptozotocin-diabetischer Ratten innerhalb von 4 bis 5 Stunden.

Nach oraler Verabreichung von 25 mg/kg Ratte der Verbindung gemäß Beispiel 1d wird nach 4 - 5 Stunden bei normalen Ratten eine Sorbitolkonzentration in den genannten Geweben erreicht, die derjenigen entspricht, welche Streptozotocindiabetische Ratten nach 8 Tagen aufweisen. Durch simultane orale Behandlung mit dem ARI Spiro-2,7-difluor-9H-fluoren-9,4-imidazolidin-2,5-dion (= HOE 843) wird der Sorbitolanstieg dosisabhängig verhindert.

Aufgrund der Fähigkeit eine Sorbitol-Akkumulation zu bewirken, eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere als Tool im pharmakologischen Modell zur Prüfung von Aldose-Reductase-Inhibitoren. Die Erfindung betrifft daher auch diese Verwendung der Pyrimidin-Derivate der Formel I und von deren pharmakologisch verträglichen Salzen. Außerdem in den Beispielen aufgeführten Verbindungen können die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Salze erhalten werden.

Verwendete Abkürzungen: Methyl (Me), Ethyl (Et), Propyl (Pr), Butyl (Bu), Hexyl (Hex), Acetyl (Ac), Phenyl (Ph), iso (i) und cyclo (c).

35

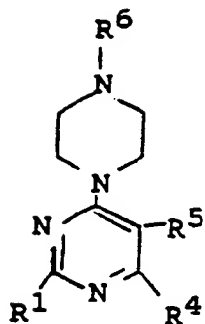
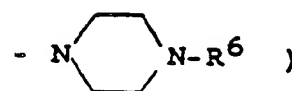
40

45

50

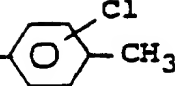
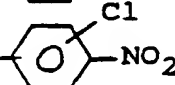
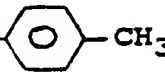
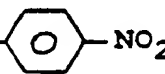
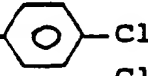

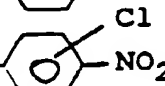


55

Tabelle

(Formel I mit $R^2R^3 =$ 









R^1	R^4	R^5	R^6
H	H	H	H
H	H	H	$-\text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$
H	H	H	$-\text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NO}_2$
H	H	H	$-\text{SO}_2 - \text{CH}_3$
H	H	H	$-\text{SO}_2 - \text{N}(\text{Me})_2$
H	H	H	$-\text{SO}_2 - \text{NHCH}_3$
H	H	H	$-\text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5$
H	H	H	$-\text{CO} - \text{CH}_3$
H	H	H	$-\text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$
H	H	H	$-\text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NO}_2$
H	H	H	$-\text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Cl}$
H	H	H	$-\text{SO}_2 - \text{N}(\text{Et})_2$

Forts tzung der Tabelle

	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶
5	H	H	H	-SO ₂ - N (iPr) ₂
10	H	H	H	-CO- 
	H	H	H	-CO- 
15	H	H	H	-CO - NHEt
20	CH ₃	H	H	H
	CH ₃	H	H	-SO ₂ - NHCH ₃
25	CH ₃	H	H	-CO- 
	CH ₃	H	H	-CO- 
30	CH ₃	H	H	-CO- 
	CH ₃	H	H	-CO- 
35	CH ₃	H	H	-CO- 
40	CH ₃	H	H	-SO ₂ -N(Et) ₂
	CH ₃	H	H	-CO-CH ₃
45	CH ₃	H	H	-CO-N(Me) ₂
	CH ₃	H	H	-CO-NH- 
50	CH ₃	H	H	-CO-NH- 

55

Fortsetzung der Tabelle

5	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	CH ₃	H	H	-CO-  -OCH ₃
10	CH ₃	H	H	-CO- 
15	CH ₃	H	H	-CO- 
	Et	H	H	H
20	Et	H	H	-SO ₂ -  -CH ₃
	Et	H	H	-SO ₂ -  -NO ₂
25	Et	H	H	-SO ₂ -CH ₃
	Et	H	H	-SO ₂ -NH(CH ₃
30	Et	H	H	-SO ₂ -N(CH ₃) ₂
35	Et	H	H	-SO ₂ -NEt ₂
	Et	H	H	-SO ₂ -N(iPr) ₂
40	Et	H	H	-SO ₂ -Et
	Et	H	H	-COCH ₃
45	Et	H	H	-CO-  -OCH ₃
50	Et	H	H	-CO-  -NO ₂
	Et	H	H	-CO-  -Cl

55

Fortsetzung der Tabelle

	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶
5	Et	H	H	
10	Et	H	H	
	Et	H	H	
15	Et	H	H	
20	Et	H	H	
	Et	H	H	
25	Et	H	H	
	Et	H	H	

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne daß diese darauf beschränkt wäre:

Beispiel 1

2-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin und das entsprechende Hydrochlorid

a) 4-Hydroxy-2-methyl-pyrimidin

Eine Suspension aus 240 g Natriumhydrid (55 %ige Suspension) in 5 l Toluol wurde bei Raumtemperatur unter Rühren mit einer Mischung aus 555 g Ameisensäureethylester und 440 g Essigsäureethylester tropfenweise versetzt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war. Es wurde 1 h nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen. Es wurden 650 g Formyl-essigsäureethylester-Natriumsalz erhalten, das in 4 l Wasser gelöst und mit 475 g Acetamidin-Hydrochlorid umgesetzt wurde. Die Reaktionslösung wurde 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen, dann wurde das Wasser im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Es wurden 240 g 4-Hydroxy-2-methyl-pyrimidin erhalten.
(Schmp.: 214 °C)

b) 4-Chlor-2-methyl-pyrimidin

11 g 4-Hydroxy-2-methyl-pyrimidin wurden mit 50 ml Phosphoroxychlorid versetzt und langsam auf 80 °C erhitzt. Nachdem sich der Feststoff vollständig gelöst hatte, wurde überschüssiges Phosphoroxychlorid

im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde auf Eis gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Es wurden 8 g 4-Chlor-2-methyl-pyrimidin erhalten.

5 (Schmp.: 59 °C)

c) 2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin

10 13 g 4-Chlor-2-methyl-pyrimidin wurden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 17,5 g Piperazin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Piperazin-Hydrochlorid wurde abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Nach dem Einengen der Lösung im Vakuum wurden 19 g 2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin erhalten, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

15

d) 2-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin

5 g 2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin wurden in 80 ml Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur mit 4,7 g N,N-Dimethylamidossulfonsäurechlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde 5 h auf 50 °C erhitzt. Nachdem sich die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt hatte, wurde das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit Diethylether versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt. Nach säulechromatographischer Reinigung wurden 2,6 g 2-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoylpiperazino)-pyrimidin erhalten.

(Schmp.: 114 °C)

25

e) 2-Methyl-4-(N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin-Hydrochlorid

30 1 g 2-Methyl-4-(N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin wurden in 5 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 10 ml methanolischer Salzsäure versetzt. Nach 15 Minuten wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Aceton versetzt. Es wurden 1 g Hydrochlorid als weiße Kristalle isoliert.

(Schmp.: 238 °C, Zers.)

35

Beispiel 2

2 Methyl-4-(4-benzoyl-piperazino)-pyrimidin

40

1 g 2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin wurden in 50 ml Aceton gelöst und mit 2 g Kaliumcarbonat und 0,8 g Benzoylchlorid versetzt. Die Suspension wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, bis keine Ausgangsverbindung mehr nachweisbar war. Nach der Filtration wurde das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert. Es wurden 0,5 g 2-Methyl-4-(4-benzoyl-piperazino)-pyrimidin erhalten.

45

(Schmp.: 147 °C)

Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

Beispiel 3

2-Methyl-4-(4-ethylcarbamoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 138 °C)

50

Beispiel 4

2-Methyl-4-(4-methansulfonylpiperazino)-pyrimidin (Schmp.: 241 °C) (Zers.)

Beispiel 5

2-Methyl-4-[4-(4-nitrobenzolsulfonyl)-piperazino]-pyrimidin (Schmp.: 166 °C)

Beispiel 6

55 2-Methyl-4-[4-(p-toluolsulfonyl)-piperazino]-pyrimidin (Schmp.: 142 °C)

Beispiel 7

2-Methyl-4-(4-nicotinoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 118 °C)

Beispiel 8

6-Methyl-4-(4-benzoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 132 °C)

Beispiel 9

6-Methyl-4-[4-(p-toluolsulfonyl)-piperazino]-pyrimidin (Schmp.: 221 °C)

Beispiel 10

5 6-Methyl-4-(4-nicotinoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 78 ° C)

Beispiel 11

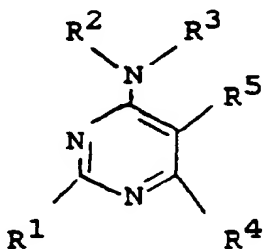
6-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoylpiperazino)-pyrimidin (Schmp.: 107 °C)

Beispiel 12

6-Methyl-4-(4-methansulfonylpiperazino)-pyrimidin (Schmp.: 198 ° C)

Ansprüche

1. Pyrimidin-Derivate der Formel I



I

in welcher

R¹, R⁴ und R⁵ gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Hydroxylalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₂)-Aryl oder Amino bedeuten,

R², R³ gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl oder (C₆-C₁₂) Aralkyl mit 1 - 4 Alkylkohlenstoffatomen sind, oder R² und R³ bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, die Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, oder eine mit gleichen oder verschiedenen Gruppen R⁶ und R⁷ substituierte Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, wobei R⁶, R⁷ (C₁-C₆)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylsulfamoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylcarbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, Carbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R⁶, R⁷ Wasserstoff ist, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

45 R¹, R⁴ und R⁵ (gleich oder verschieden), Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl und
R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebundenen sind, einen Piperazin-Ring, der gegebenen-
falls durch gleich oder verschiedene Gruppen R₆ und R⁷ substituiert ist, wobei
R⁶, R⁷ (C₁-C₆)-Alkyl, Sufamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylsulfamoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-car-
bonyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylcarbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, Carbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆-
C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substitu-
iertes (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyll, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, im Arylrest
50 mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl,
Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsufonyl bedeuten oder einer der Substituenten R⁶, R⁷ Wasserstoff ist.

3. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

55 R¹, R⁴ und R⁵ (gl. ich oder verschieden), Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, und R², R³ zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind einen Piperazin-Ring, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R⁶ trägt, wobei R⁶ Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarba-

moyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl bedeutet.

4. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₂)-Alkyl, insbesondere Methyl,

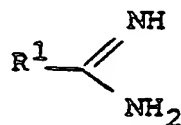
R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff,

R⁵ Wasserstoff,

R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R⁶ trägt, wobei R⁶ N-(C₁-C₃)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₂)-Dialkylsulfamoyl, N-(C₁-C₂)-Alkylcarbamoyl, N,N-(C₁-C₂)-Dialkylcarbamoyl, (C₁-C₂)-Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls im Phenylrest substituiert ist mit (C₁-C₂)-Alkyl, Chlor oder NO₂, oder Pyridin-carbonyl ist, insbesondere N,N-Dimethylsulfamoyl, Phenylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl.

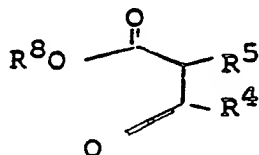
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der Formel II



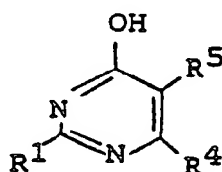
II

worin R¹ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat oder deren Säureadditionssalz, mit einer Verbindung der Formel III



III

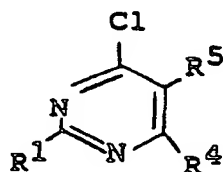
worin R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R⁸ Methyl oder Ethyl bedeutet, oder mit deren Basensalz zu einer Verbindung der Formel IV



IV

worin R¹, R⁴ und R⁵ die zur Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt

b) eine erhaltene Verbindung IV mit einem anorganischen Säurechlorid zu einem Pyrimidin-Derivat der Formel V



V

in welcher die Reste R¹, R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

c) eine erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Amin der Formel VI



5

in der R² und R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, und

d) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin einer oder beide der Substituenten R²/R³ Wasserstoff bedeutet, in eine Verbindung worin R²/R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat, überführt,

e) gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R² und R³ gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom den Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinorest bilden, den oder die Reste R⁶/R⁷ einführt, und

f) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

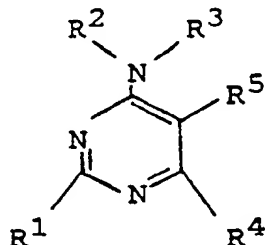
6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und von deren Salzen als Tool im pharmakologischen Modell.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat: ES

20

1. Verfahren zur Herstellung von Pyrimidin-Derivaten der Formel I

25



30

in welcher

R¹, R⁴ und R⁵ gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Hydroxylalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₂)-Aryl oder Amino bedeuten,

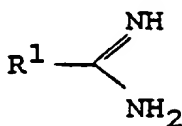
R², R³ gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl oder (C₆-C₁₂) Aralkyl mit 1 - 4 Alkylkohlenstoffatomen sind, oder R² und R³ bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, die Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, oder eine mit

gleichen oder verschiedenen Gruppen R⁶ und R⁷ substituierte Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, wobei R⁶, R⁷ (C₁-C₆)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylsulfamoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carbamoyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylcarbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, Carbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbamoyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, im Arylrest

mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfamoyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfamoyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfamoyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylsulfamoyl, Heteroarylsulfamoyl oder Heteroarylsulfamoyl bedeuten oder einer der Substituenten R⁶, R⁷ Wasserstoff ist, sowie von deren physiologisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

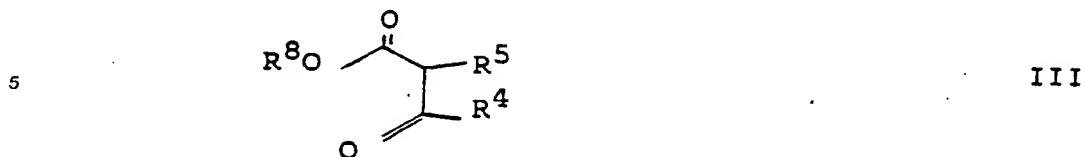
50



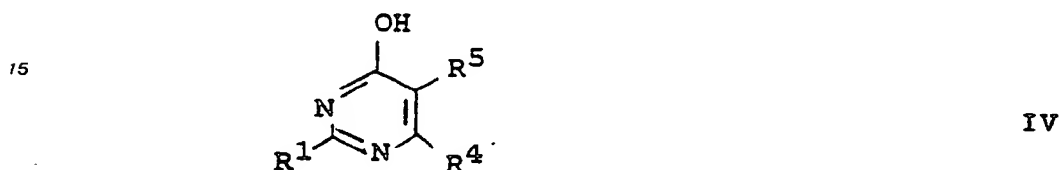
55

worin R¹ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat oder deren Säureadditionssalz, mit einer

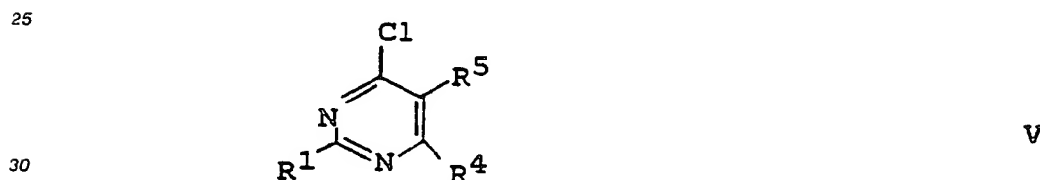
Verbindung der Formel III



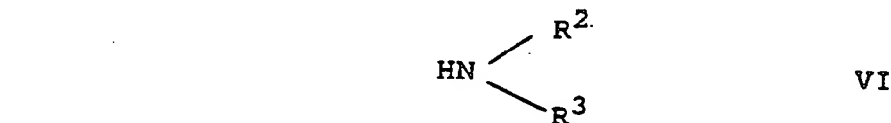
10 worin R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R⁸ Methyl oder Ethyl bedeutet, oder mit deren Basensalz zu einer Verbindung der Formel IV



20 worin R¹, R⁴ und R⁵ die zur Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt
b) eine erhaltene Verbindung IV mit einem anorganischen Säurechlorid zu einem Pyrimidin-Derivat der Formel V



in welcher die Reste R¹, R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,
c) eine erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Amin der Formel VI



in der R² und R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, und

45 d) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin einer oder beide der Substituenten R²/R³ Wasserstoff bedeutet in eine Verbindung worin R²/R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat, überführt,

e) gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R² und R³ gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom den Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morphinorest bilden, den oder die Reste R⁶/R⁷ einführt, und

50 f) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung in Formel I, wobei in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

55 R¹, R⁴ und R⁵ (gleich oder verschieden), Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl und R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring, der gegebenenfalls durch gleich oder verschiedene Gruppen R₆ und R₇ substituiert ist, wobei R⁶, R₇ (C₁-C₆)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylsulfamoyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylcarbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, Carbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆-

C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R⁶, R⁷ Wasserstoff ist, oder deren physiologisch verträgliche Salze herstellt.

3. Verfahren Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, wobei mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

R¹, R⁴ und R⁵ (gleich oder verschieden), Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, und

R², R³ zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind einen Piperazin-Ring, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R⁶ trägt, wobei

R⁶ Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-(C₁-C₄)-Dialkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl bedeutet, oder deren physiologisch verträgliche Salze herstellt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, wobei in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₂)-Alkyl, insbesondere Methyl,

R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff,

R⁵ Wasserstoff,

R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R⁶ trägt, wobei R⁶ N-(C₁-C₃)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₂)-Dialkylsulfamoyl, N-(C₁-C₂)-Alkylcarbamoyl, N,N-(C₁-C₂)-Dialkylcarbamoyl, (C₁-C₂)-Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls im Phenylrest substituiert ist mit (C₁-C₂)-Alkyl, Chlor oder NO₂, oder Pyridin-carbonyl ist, insbesondere N,N-Dimethylsulfamoyl, Phenylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl, oder deren physiologisch verträgliche Salze herstellt.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und von deren Salzen als Tool im pharmakologischen Modell.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 3186

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS Nr. 24, 1976, Seiten 1060,1061; J. H. FORSBERG et al.: "Infrared Spectroscopic Evidence for the Formation of an Intermediate Involved in the Zeolite-catalysed of n-Butenes upon Addition of Sulphur Dioxide" * Seite 1061, linke Spalte, Verbindungen (1) *	1-4	C 07 D 239/42 A 61 K 49/00
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY Band 52, 1987, Seiten 1017-1021; J.H. FORSBERG et al.: "Use of Lanthanide (III) Ions as Catalysts for the Reactions of Amines with Nitriles" * Seite 1018, Verbindungen 6a-6f *	1-4	
X	DE-B-2 149 249 (PFIZER INC.) * Anspruch 1; Spalte 3, Zeilen 1-27 *	1,5	
X	DE-A-1 695 975 (UCB) * Anspruch 1 *	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
X	DE-A-2 263 052 (WACKER-CHEMIE GMBH) * Anspruch 1 *	1	C 07 D 239/00
X	DE-A-2 520 381 (CIBA-GEIGY AG) * Anspruch 1 *	1	
X	DE-B-2 433 176 (DAIICHI SEIYAKU CO. LTD.) * Spalte 2, Zeilen 1-18 *	1	
X	GB-A-2 198 132 (L'OREAL) * Ansprüche 1,2 *	1	
-/-			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchesort BERLIN		Abschließdatum der Recherche 17-05-1990	Prüfer HASS C V F
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : schriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 150 (01.82) (P0401)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Seite 2

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 3186

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	DE-A-2 152 742 (SHIONOGI AND CO. LTD.) * Ansprüche 1,4-9 *	1	

X	GB-A- 959 699 (MAY AND BAKER LTD.) * Seite 2, Zeilen 6-18 *	5	

			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 17-05-1990	Prüfer HASS C V F
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 01.82 (P0403)

11

Bibliographic Information

4-Amin pyrimidines for induction of sorbitol accumulation in screens for aldose reductase activity.
Geisen, Karl; Lang, Hans Jochen; Nimmesgern, Hildegard; Weidmann, Klaus. (Hoechst A.-G., Fed. Rep. Ger.). Ger. Offen. (1990), 12 pp. CODEN: GWXXBX DE 3905364 A1 19900823 Patent written in German. Application: DE 89-3905364 19890222. CAN 114:81871 AN 1991:81871 CAPLUS

Patent Family Information

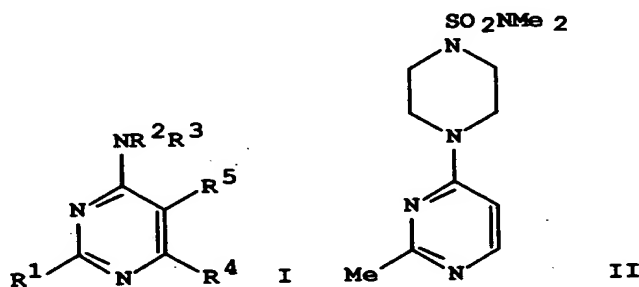
Patent No.	Kind	Date	Application No.	Date
DE 3905364	A1	19900823	DE 1989-3905364	19890222
EP 384370	A1	19900829	EP 1990-103186	19900220
EP 384370	B1	19931103		
		R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL		
AU 9049975	A1	19900830	AU 1990-49975	19900220
AU 634751	B2	19930304		
US 5138058	A	19920811	US 1990-482053	19900220
AT 96787	E	19931115	AT 1990-103186	19900220
ES 2060829	T3	19941201	ES 1990-103186	19900220
IL 93465	A1	19950330	IL 1990-93465	19900220
FI 95694	B	19951130	FI 1990-839	19900220
FI 95694	C	19960311		
CA 2010588	AA	19900822	CA 1990-2010588	19900221
NO 9000822	A	19900823	NO 1990-822	19900221
NO 178431	B	19951218		
NO 178431	C	19960327		
JP 02255662	A2	19901016	JP 1990-38507	19900221
JP 2955318	B2	19991004		
ZA 9001309	A	19901031	ZA 1990-1309	19900221

Priority Application Information

DE 1989-3905364	19890222
EP 1990-103186	19900220

Abstract

The title compds. [I; R₁, R₄, R₅ = H, halo, cyano, NO₂, CF₃, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, aryl, amino; R₂, R₃ = H, alkyl, aryl, aralkyl; R₂R₃N = (substituted) azetidino, pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino], were prepd. as tools for evaluation of aldose reductase inhibitor activity (no data). Thus, a mixt. of HCO₂Et and EtOAc was added dropwise to NaH in PhMe followed by stirring for 1 h to give HCOCH₂CO₂Et Na salt. The latter was stirred 2 d with MeC(:NH)NH₂.HCl in H₂O to give 4-hydroxy-2-methylpyrimidine. The latter was chlorinated with POCl₃ followed by amination with piperazine to give 2-methyl-4-piperazinopyrimidine. The latter was acylated with Me₂NSO₂Cl in pyridine to give title compd. II.



This Page Blank (uspto)

Patent Classifications

Main IPC: C07D239-42. **Sec ndary IPC:** C07D239-46; C07D401-04; C07D401-12; C07D401-14; C07D405-14; A61K031-535; A61K031-505. **Index IPC:** C07D239-42; C07D227-06; C07D247-00; C07D231-26; C07D253-02; C07D249-02; C07D235-02; C07D265-30; C07D315-00.

Indexing – Section 28-16 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))
Section cross-reference(s): 9

50-70-4, Sorbitol, biological studies

Role: BIOL (Biological study)

(accumulation of, in biol. screens, enhancement of, aminopyrimidines for)

13360-57-1, Dimethylamidosulfonyl chloride

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(acylation by, of methylpiperazinopyrimidine)

110-85-0, Piperazine, reactions

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(condensation of, with methylchloropyrimidine)

124-42-5, Acetamidine hydrochloride

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(cyclocondensation of, with formylacetate, in prepn. of methylhydroxypyrimidine)

109-94-4, Ethyl formate

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(formylation by, of Et acetate)

141-78-6, Ethyl acetate, reactions

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(formylation of, by Et formate)

131816-67-6P, 2-Methyl-4-piperazinopyrimidine

Role: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(prepn. and acylation of, with dimethylamidosulfonyl chloride)

4994-86-9P, 4-Chloro-2-methylpyrimidine

Role: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(prepn. and amination of, with piperazine)

19875-04-8P, 4-Hydroxy-2-methylpyrimidine

Role: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(prepn. and chlorination of)

58986-28-0P, Ethyl formylacetate sodium salt

Role: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(prepn. and cyclocondensation of, with acetamidine)

131816-54-1P

131816-55-2P

131816-56-3P

131816-57-4P

131816-58-5P

This Page Blank (uspto)

131816-59-6P
131816-60-9P
131816-61-0P
131816-62-1P
131816-63-2P
131816-64-3P
131816-65-4P
131840-25-0P

Role: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. of, as sorbitol accumulation promoter)

9028-31-3, Aldose reductase

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(screens for inhibition of, aminopyrimidine sorbitol accumulation promoters for)

Supplementary Terms

aminopyrimidine reagent aldose reductase screen; pyrimidine amino sorbitol accumulation promoter;
piperazinopyrimidine sorbitol accumulation promoter

This page blank (uspto)